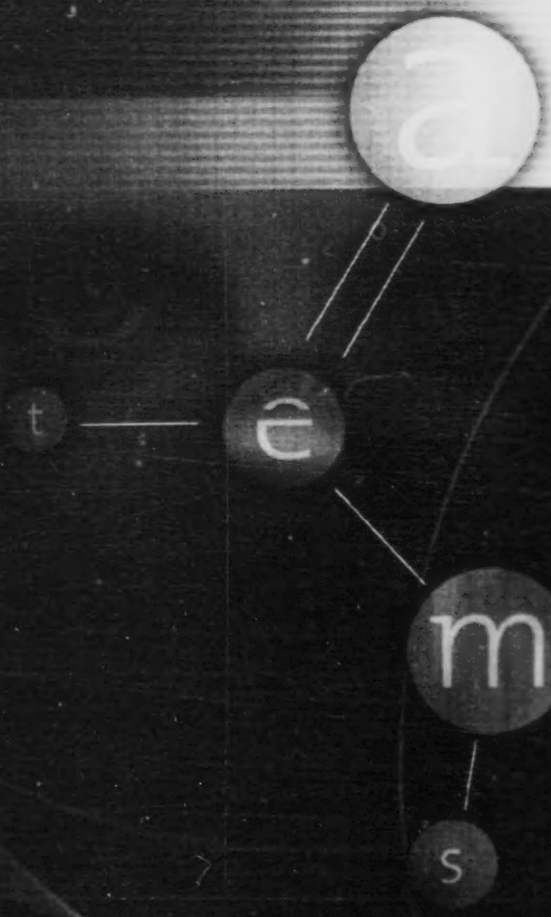
Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires



AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

Québec

Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires

Note technique préparée pour l'AETMIS
par Raouf Hassen-Khodja et Jean-Marie R. Lance

Novembre 2003

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Québec

105-06828/

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Révision scientifique
Véronique Déry, m.d., M. Sc. (nutrition humaine), directrice scientifique

Révision linguistique
Suzie Toutant

Communications et diffusion
Richard Lavoie

Coordination et montage
Jocelyne Guillot

Montage
Lise Turcotte

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires. Note technique préparée par Raouf Hassen-Khodja et Jean-Marie R. Lance. (AETMIS 03-04). Montréal : AETMIS, 2003, xi-27 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2003
Bibliothèque nationale du Canada, 2003
ISBN 2-550-41593-0

© Gouvernement du Québec, 2003.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LA DIRECTION

Dr Renaldo N. Battista,
président du Conseil et directeur général, médecin épidémiologue, Université McGill, Montréal

Dr Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique, directrice scientifique

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

LE CONSEIL

Dr Jeffrey Barkun,
professeur agrégé, département de chirurgie, Faculté de médecine, Université McGill, et chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, Montréal

Dr Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrour en médecine familiale, CHUM, et chercheur, Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM, Montréal

Dr Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie, Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ, Québec

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, chef du service de la construction, Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, Montréal

Mme Denise Leclerc,
pharmacienne, membre du Conseil d'administration de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal

Mme Louise Montreuil,
directrice générale adjointe aux ententes de gestion, Direction générale de la coordination ministérielle des relations avec le réseau, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Dr Jean-Marie Moutquin,
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur général, Centre de recherche clinique, CHUS, Sherbrooke

Dr Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal

M. Guy Rocher,
sociologue, professeur titulaire, département de sociologie, et chercheur, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur, département des sciences économiques, Université McGill, Montréal

AVANT-PROPOS

EFFICACITÉ DE LA NEUTRONTHÉRAPIE POUR LE TRAITEMENT DES TUMEURS MALIGNES DES GLANDES SALIVAIRES

Les personnes souffrant du cancer au Québec peuvent compter, dans la très grande majorité des cas, sur des traitements qui leur procureront des soins optimaux. Toutefois, il arrive que, dans le cas de tumeurs de stade avancé, la chirurgie ou la radiothérapie traditionnelle n'arrivent pas à les éliminer ou à maîtriser leur évolution. Il faut alors recourir à des traitements de haute technologie qui offrent des possibilités de guérison, mais ne sont pas disponibles au Québec.

C'est dans ce contexte que la Régie de l'assurance maladie du Québec a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'étudier la pertinence et l'efficacité de l'irradiation aux neutrons, ou neutronthérapie, pour le traitement des cancers des glandes salivaires. La Régie lui demandait aussi d'analyser les taux de survie et la visée curative ou palliative de cette thérapie.

En raison de l'infrastructure très lourde qu'elle exige, la neutronthérapie n'est offerte que dans 10 installations à travers le monde, dont trois aux États-Unis. Le recours aux faisceaux de neutrons est préconisé pour traiter certaines tumeurs de stade avancé, résistantes à la radiothérapie traditionnelle ou difficilement opérables. Par ailleurs, l'irradiation aux neutrons, comme tout traitement utilisant des rayonnements, entraîne de nombreuses complications plus ou moins graves.

Selon l'évaluation de l'AETMIS, l'efficacité de la neutronthérapie est bien établie pour le traitement des tumeurs des glandes salivaires inopérables ou inextirpables, quel que soit leur degré de malignité ou leur stade évolutif, ou pour celui des tumeurs résiduelles volumineuses après résection chirurgicale. Elle peut notamment être employée seule pour traiter les carcinomes adénoïdes kystiques non résécables qui affectent ces glandes. Par contre, bien que les résultats de son application à d'autres types de tumeurs soient prometteurs, les recherches doivent se poursuivre.

Même si quelques patients québécois devaient avoir accès à ce traitement à l'extérieur du Québec, il restera nécessaire de suivre l'évolution des technologies et des stratégies de radiothérapie, qui vise à la fois une plus grande précision et une minimisation des effet secondaires.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite apporter aux décideurs du réseau québécois de la santé les éléments d'information nécessaires pour offrir les services appropriés aux personnes atteintes du cancer.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Cette note technique a été préparée à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par le **Dr Raouf Hassen-Khodja**, m.d. (hémobiologie), M. Sc. (administration de la santé), chercheur consultant. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour le travail accompli. De même, l'Agence souhaite souligner la contribution de **M. Jean-Marie R. Lance**, M. Sc. (sciences économiques), conseiller scientifique principal, à la rédaction finale du document.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes de leurs nombreux commentaires, qui ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport.

Dr René-Jean Bensadoun
Chef de l'unité de radiothérapie, département de radio-oncologie, Centre Antoine-Lacassagne, Nice (France)

Dr Phuc Félix Nguyen-Tân
Radio-oncologue, département de radio-oncologie, CHUM – Hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec)

À cet égard, il faut préciser que Dr Nguyen-Tân était le lecteur externe désigné par le Conseil québécois de lutte contre le cancer (CQLC), qui est un partenaire privilégié de l'Agence dans tout dossier concernant l'oncologie. L'Agence remercie donc le CQLC et son président, le Dr Jean Latreille, pour leur collaboration.

RÉSUMÉ

LA NEUTRONTHÉRAPIE

La neutronthérapie est employée en médecine depuis quatre décennies. Elle se définit comme l'ensemble des traitements de radiothérapie utilisant des neutrons, et ce, quelles que soient leurs caractéristiques cinétiques (neutrons lents ou rapides, ces derniers étant les plus communément employés). Les faisceaux de neutrons rapides sont produits à l'aide de cyclotrons (dans la majorité des cas), d'accélérateurs linéaires et de réacteurs nucléaires. La construction et le fonctionnement d'une installation de neutronthérapie exigent des sommes très élevées. À l'heure actuelle, seuls 10 centres restent encore opérationnels, dont trois aux États-Unis[1].

L'avantage qu'offre cette technologie découle des caractéristiques des rayons émis et, plus précisément, de leur capacité à transférer une grande quantité d'énergie aux structures biologiques qu'elles traversent (transfert d'énergie linéique, ou TEL). Cette propriété permet de détruire les cellules tumorales ou d'y provoquer des dommages difficilement réparables.

Comme les autres types de radiations à haut TEL, la neutronthérapie a été utilisée pour traiter les tumeurs des glandes salivaires, des sinus de la face (sinus paranasal), de la tête et du cou, de la prostate, des os, du sein, les sarcomes des tissus mous, les sarcomes utérins et les mélanomes. Cependant, l'action thérapeutique de la neutronthérapie n'a été bien observée que pour certaines tumeurs malignes; elle dépend du siège de la tumeur, de son type histologique, de son caractère récurrent ou non après chirurgie ou radiothérapie, et de caractéristiques plus spécifiques, comme le degré de malignité et la probabilité de récidive.

ORIGINE DE LA DEMANDE D'ÉVALUATION

À la fin de 2002, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a demandé à l'AETMIS d'étudier la pertinence et l'efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des cancers des glandes salivaires (le plus souvent des carcinomes adénoïdes kystiques de la parotide). La demande précisait aussi qu'il fallait analyser les taux de survie et la visée curative ou palliative de cette thérapie.

MÉTHODE

La présente évaluation repose principalement sur l'examen d'un rapport publié en 1995 par une agence d'évaluation, des données scientifiques qui se sont ajoutées depuis (jusqu'en mars 2003) ainsi que de lignes directrices appuyées par des données probantes portant sur la prise en charge des patients atteints de tumeurs malignes.

TUMEURS DES GLANDES SALIVAIRES

Le cancer des glandes salivaires regroupe un ensemble hétérogène de tumeurs à l'origine de tableaux cliniques distincts. Pour chaque tranche de 1000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués au Canada chaque année, environ 2,5 affectent les glandes salivaires, les hommes étant touchés environ 1,5 fois plus que les femmes. Au Québec, en 1999, le taux d'incidence normalisé selon l'âge s'élevait à 0,94 par 100 000.

Les carcinomes adénoïdes kystiques représentent de 5 à 10 % des tumeurs des glandes salivaires. Ces tumeurs infiltrantes (haut degré de malignité) ont une évolution lente, mais un fort potentiel de récidive : après résection chirurgicale – le traitement standard –, ce taux est de 50 % pour les glandes parotides. Dans les cas opérables et soumis à une radiothérapie adjuvante, le taux de survie peut se situer entre 60 et 75 % à cinq ans. Par ailleurs, la neutronthérapie

1 Il s'agit du Fermi National Laboratory, à Batavia (Illinois), du Harper Hospital, à Détroit (Michigan), et de l'University of Washington Medical Centre, à Seattle (Washington).

vise plus particulièrement les tumeurs inopérables et non résécables.

Les données sur l'efficacité de le neutronthérapie sont peu abondantes, car les centres qui l'offrent sont rares. Elles s'appuient sur une seule étude randomisée effectuée en 1988 qui, en raison de la très nette supériorité de la neutronthérapie sur la photonthérapie, a abandonné le recrutement de nouveaux sujets. D'autres études non randomisées ont suivi et, selon les caractéristiques de la tumeur (inopérable, récidivante ou résiduelle), ont obtenu des taux de contrôle compris entre 51 et 77 %, avec un taux de survie à cinq ans de 33 à 66 %. La neutronthérapie, comme tout traitement utilisant des rayonnements, entraîne un nombre élevé de complications plus ou moins graves, dues en partie à la proximité de la tumeur d'organes fragiles. D'après les rares études comparatives effectuées sur le sujet, bien que ce problème soit plus marqué avec les neutrons qu'avec les électrons ou les photons, la différence n'est pas significative.

AUTRES TUMEURS MALIGNES

Nous avons aussi examiné les preuves de l'efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes de la prostate, des sarcomes des tissus mous et des tumeurs du système nerveux central. Ces preuves sont toutefois insuffisantes pour permettre de statuer sur son efficacité thérapeutique.

CONCLUSION

L'efficacité de la neutronthérapie n'est bien établie que pour le traitement des tumeurs des glandes salivaires inopérables ou inextirpables, quel que soit leur degré de malignité ou leur stade évolutif, et pour celui des tumeurs résiduelles volumineuses après résection chirurgicale. Dans le premier cas, la neutronthérapie employée seule constitue l'option thérapeutique à privilégier, principalement pour les carcinomes adénoïdes kystiques non résécables de glandes salivaires principales ou accessoires. Il est manifeste que la visée palliative ressort pour les tumeurs de stade évolutif avancé. Dans le cas des gros reliquats tumoraux, la neutronthérapie est l'une des options possibles de la radiothérapie postopératoire utilisée pour améliorer les chances de contrôle de la tumeur. Elle peut être preférée dans un contexte où la radiothérapie conformationnelle n'est encore que peu ou pas employée.

L'évolution constante des technologies de radiothérapie et le recours à de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses, comme la radiothérapie conformationnelle et à modulation d'intensité (y compris en neutronthérapie) et l'utilisation d'ions carbone pour la production de neutrons, nécessitent une veille technologique continue et soutenue dans ce domaine. Par exemple, les appareils les plus récents de neutronthérapie incorporent des collimateurs multilames, qui pourraient réduire considérablement les complications tardives associées à l'irradiation aux neutrons.

Puisque la neutronthérapie est un traitement lourd peu répandu dont les indications demeurent très restreintes, seuls quelques malades québécois pourront en bénéficier, et ils devront obtenir ces soins à l'extérieur du Québec.

GLOSSAIRE

Adénocarcinome
Néoplasme malin se développant à partir des revêtements muqueux cylindrocubiques (en particulier tube digestif, organes génitaux, voies biliaires), des canaux excréteurs, des glandes exocrines ou des parenchymes glandulaires eux-mêmes.

Adénome polymorphe
Tumeur des glandes salivaires (parotide en particulier) dont l'aspect histologique est complexe, associant des structures épithéliales polymorphes (cellules cylindrocubiques ou rubanées), et un stroma mésenchymateux abondant et remanié (stroma mucoïde, chondroïde, hyalin ou ostéoïde).

Astrocytome
Forme de tumeur qui se développe à partir des astrocytes, cellulles du système nerveux central en forme d'étoile. L'astrocytome fait partie de la famille des tumeurs appelées gliomes.

Carcinome adénoïde kystique
Tumeur infiltrante à haut degré de malignité se développant à partir du parenchyme glandulaire.

Curiethérapie
Radiothérapie à l'aide de sources contenant un isotope radioactif.

Fibrosarcome
Tumeur hautement maligne, envahissante, récidivante et métastatisante, constituée par une prolifération plus ou moins anarchique de tissu fibreux.

Histiocytofibrome
Tumeur formée d'un agglomérat d'histiocytes polymorphes, arrondis ou fusiformes, mono ou plurinucléés, traversé de fibres de collagène et de capillaires sanguins, plongé dans une substance fondamentale plus ou moins dense.

Liposarcome
Sarcome du tissu adipeux.

Mélanome
Néoplasme développé aux dépens des cellules du système pigmentaire.

Radiothérapie
Application thérapeutique de rayonnements ionisants : neutrons, photons, protons, etc.

Radiothérapie conformationnelle
Technique de radiothérapie de haute précision basée sur l'acquisition de données d'imagerie numérique et sur une approche dosimétrique tridimensionnelle.

Sarcome
Néoplasme malin dérivé des cellules mésenchymateuses, qui se développe aux dépens soit du tissu conjonctif commun (fibrosarcome) ou myxoïde (myxosarcome), soit du tissu conjonctif différencié (liposarcome, myosarcome, angiosarcome, chondrosarcome, ostéosarcome), et en particulier du tissu ganglionnaire.

Sarcome neurogène

Sarcome d'origine nerveuse.

Tumeur muco-épidermoïde

Variété d'épithélioma glandulaire, en particulier salivaire, développée aux dépens des cellules canalaires et associant des cellules malpighiennes et des cellules mucosécrétantes.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS v

REMERCIEMENTS vi

RÉSUMÉ vii

GLOSSAIRE ix

INTRODUCTION xii

RAPPEL SUR LA RADIOTHÉRAPIE 2
- Notions de base 2
- Principes de l'action radiobiologique 2
- Traitement curatif ou palliatif ? 3
- Critères d'efficacité 4

LA NEUTRONTHÉRAPIE 5
- Centres de neutronthérapie 5
- Sélection des tumeurs 5

NEUTRONTHÉRAPIE ET CANCERS DES GLANDES SALIVAIRES 7
- Données épidémiologiques 7
- Bref rappel anatomique 7
- Tumeurs des glandes salivaires 7
- Traitement traditionnel 8
- Résultats de la neutronthérapie 8

NEUTRONTHÉRAPIE ET AUTRES TUMEURS MALIGNES 11
- Tumeurs malignes de la prostate 11
- Sarcomes des tissus mous 11
- Autres tumeurs 12

CONCLUSION 13

ANNEXE A : TUMEURS BÉNIGNES ET MALIGNES DES GLANDES SALIVAIRES 15

ANNEXE B : CLASSIFICATIONS TNM ET PAR STADE 16

ANNEXE C : DESCRIPTION DES RÉSULTATS DES ÉTUDES 18

RÉFÉRENCES 25

INTRODUCTION

Les neutrons sont employés à des fins thérapeutiques depuis quatre décennies. L'avantage qu'offre cette technologie découle des caractéristiques des rayons émis, et plus précisément de leur capacité à transférer une grande quantité d'énergie aux structures biologiques qu'elles traversent. Cette propriété permet de détruire les cellules tumorales ou d'y provoquer des dommages difficilement réparables. Après différentes phases d'utilisation, influencées tant par le perfectionnement du matériel de neutronthérapie que par le bilan global de son efficacité, nous assistons actuellement à une stabilisation, voire à une diminution du nombre de patients traités, et ce, en raison de la raréfaction de la technologie et d'un choix plus sélectif des tumeurs à traiter.

C'est dans ce contexte que la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a demandé à l'AETMIS d'étudier la pertinence et l'efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des cancers des glandes salivaires (le plus souvent des carcinomes adénoïdes kystiques de la parotide) avec envahissement des tissus mous cervicaux, des sinus et de la base du crâne. La Régie demandait également à l'AETMIS de préciser si cette technologie a une visée palliative ou curative et, dans ce dernier cas, quels sont les taux de survie.

La présente évaluation repose principalement sur l'examen d'un rapport publié en 1995 par une agence d'évaluation, des données scientifiques qui se sont ajoutées depuis (jusqu'en mars 2003), ainsi que de lignes directrices appuyées par des données probantes portant sur la prise en charge des patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires.

RAPPEL SUR LA RADIOTHÉRAPIE

NOTIONS DE BASE

La radiothérapie consiste à exposer une partie du corps ou, plus précisément, une aire délimitée de tissus cellulaires à des rayonnements ionisants. Dans le cadre du traitement du cancer, l'irradiation est réalisée de façon à maximiser l'effet des rayonnements sur la masse tumorale cible tout en épargnant les tissus sains contigus.

Ces rayonnements ionisants se caractérisent par :

- *le type de particule utilisée* : photons (rayons X ou rayons γ); électrons; particules lourdes (protons ou neutrons);
- *l'énergie des particules* : mesurée en électronvolts.

Une particule chargée qui passe au voisinage d'un atome peut interagir avec lui en lui cédant une partie de son énergie cinétique. Cette quantité d'énergie perdue par unité de parcours de la particule est transférée au milieu : on parle de transfert d'énergie linéique (TEL), qui s'exprime classiquement en keV/mm. Le TEL rend ainsi compte de la densité des ionisations le long de la trajectoire des particules. On parle généralement de rayonnement à faible ou à fort (bas ou haut) TEL :

- dans le cas du rayonnement à faible transfert d'énergie linéique (faible TEL), il s'agit des photons (rayons X ou γ), des électrons et des protons à haute énergie[2], dont l'activité ionisante résulte d'une réaction au niveau de l'atome;
- dans le cas du rayonnement à fort transfert d'énergie linéique, les rayons de particules déposent plus d'énergie le long de leur trajectoire que les rayons X ou γ; il s'agit :
  - des neutrons : particules élémentaires dépourvues de charge électrique, de masse sensiblement égale à celle du proton, et constitutives du noyau des atomes; selon que leur énergie est supérieure ou inférieure à 1000 eV, on parle de neutrons rapides ou de neutrons lents;
  - des pions π (ou mésons p ionisés) : particules élémentaires équivalant à 273 fois la masse de l'électron;
  - des ions lourds, comme les ions carbone, néon ou argon.

Selon le type de particules utilisées, les interactions des particules chargées avec la matière (avec le cortège électronique ou avec le noyau) et leur niveau d'énergie, qui influence leur pouvoir de pénétration ou la quantité d'énergie libérée, on obtient des caractéristiques et des effets spécifiques.

Principes de l'action radiobiologique

L'effet thérapeutique dépend dans une large mesure de la quantité de rayonnements en gray (Gy) distribuée dans les tissus et de la densité des ionisations à l'échelle microscopique exprimée par le TEL. Plus les particules ont une faible énergie, plus le TEL est élevé, et plus l'effet radiobiologique est grand. Ce dernier est dû, d'une part, à une action directe qui provoque des cassures double brin de l'ADN et, d'autre part, à un nivellement des effets différentiels classiquement observés en radiothérapie et liés notamment aux facteurs cellulaires suivants [ANDEM, 1995] :

- ***Le niveau d'oxygénation tissulaire (cellulaire)*** : du point de vue physiologique, en l'absence d'oxygène, les cellules sont beaucoup moins sensibles à l'effet des radiations (sauf en cas de réoxygénation tissulaire au cours du traitement). Ce tableau est fréquent lors d'une prolifération de cellules tumorales, où l'on assiste à une diminution de la circulation sanguine au centre de la tumeur suivie d'un état d'hypoxie entraînant une diminution de la radiosensibilité des cellules. Cet effet oxygène est défini par le rapport entre la dose nécessaire pour obtenir un effet biologique donné en conditions d'anoxie et la dose nécessaire pour atteindre

2 La quantité d'énergie intrinsèque d'une particule est inversement proportionnelle au transfert d'énergie linéique (TEL).

ce même effet dans les conditions d'oxygénation normale. Cette résistance s'observe généralement lorsqu'un rayonnement à faible TEL est employé : pour obtenir un effet donné, il faut utiliser une dose jusqu'à trois fois supérieure en anoxie par rapport à la normoxie : OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) = 3; par comparaison, pour un rayonnement à TEL élevé utilisant des neutrons rapides, l'OER est évalué à 1,5-1,8. Les faisceaux de neutrons offrent donc un avantage réel pour traiter des tumeurs cancéreuses mal oxygénées.

- ***La réparation cellulaire*** : même si elles sont irradiées, les cellules sont capables, grâce à des mécanismes enzymatiques, de réparer certaines lésions sublétales de leur ADN. Ce processus de restauration est généralement plus satisfaisant dans le cas des cellules saines que dans celui des cellules cancéreuses. Cette différence explique pourquoi on fractionne l'irradiation en plusieurs séances avec la radiothérapie traditionnelle, qui produit un rayonnement à faible TEL. Par ailleurs, si les tumeurs sont plus radiorésistantes, un rayonnement à TEL élevé sera plus efficace, puisque les ruptures complètes des deux brins de la chaîne d'ADN rendent les radiolésions cellulaires directes difficilement réparables.

- ***Le cycle cellulaire*** : en endommageant l'ADN, les radiations ionisantes bloquent ou détruisent la capacité qu'a la cellule de se diviser et de croître. La phase mitotique (duplication de l'ADN) constitue la phase la plus sensible aux radiations classiques, alors que la phase S (synthèse d'ADN) est plus radiorésistante. Or, les tumeurs cancéreuses à évolution lente sont constituées d'une plus forte proportion de cellules dans la phase S. Les rayonnements à haut TEL ont un effet indépendant du cycle cellulaire, réduisant ainsi les différences de sensibilité entre les populations de cellules qui rendent les tumeurs radiorésistantes.

TRAITEMENT CURATIF OU PALLIATIF ?

La radiothérapie peut avoir une visée curative ou palliative. Bien que la distinction entre ces deux termes ne soit pas toujours nette, la notion de « traitement palliatif » pose généralement moins de difficultés de compréhension ou d'interprétation : son objectif n'est pas de chercher à guérir, mais d'« atténuer les douleurs, de soulager les symptômes d'une maladie et de maintenir autant que possible la qualité de vie et l'autonomie du patient » (selon le glossaire de la Ligue suisse contre le cancer[3]). Il se distingue du traitement curatif en ce qu'il ne permet pas de modifier le cours de la maladie ni de prolonger la vie. Les soins palliatifs prennent aussi en considération les problèmes psychologiques, sociaux et spirituels soulevés par la maladie.

Un traitement curatif vise la guérison, qui signifie « un retour à l'état de santé antérieur à une maladie ou à une blessure, qui marque la terminaison d'un processus pathologique » (Office de la langue française, Grand dictionnaire terminologique) : cet état marque également la disparition des symptômes. Toutefois, cette définition étant plus difficile à appréhender concrètement en oncologie, on recourt souvent à des définitions basées sur des considérations statistiques. Le glossaire de la Ligue suisse contre le cancer définit la guérison de deux façons : « rémission stable », et « temps après lequel le malade n'est plus exposé à un risque de cancer supérieur à la moyenne, en général cinq ans après la fin du traitement, selon le type de cancer ». La rémission d'un cancer est définie comme la « régression du volume d'une tumeur accompagnée de la diminution des symptômes qu'elle provoque. La rémission peut être complète ou incomplète/partielle ». Si la rémission est complète, elle implique une absence de récidive. Ces définitions comportent une part d'arbitraire (par exemple, le terme de cinq ans) et supposent que l'influence des autres facteurs de risque qui n'ont pas de lien direct avec un cancer spécifique n'est pas significative.

---

3. Ligue suisse contre le cancer. Le cancer – Glossaire A-Z. [En ligne] URL : http://www.swisscancer.ch/fr/content/tuerkis/krankheitkrebs_glossar.php (page consultée le 31 mars 2003)

Selon les distinctions présentées, la radiothérapie palliative peut cibler des lésions qui n'entraînent pas nécessairement de symptômes gênants et ne menacent pas la vie dans un bref délai, mais sont incurables (tumeurs trop grosses ou métastatiques, par exemple). L'objectif est alors de freiner l'évolution locale ou métastatique, sans possibilité de guérir le malade. Toutefois, cette forme de radiothérapie a surtout pour but de soulager un ou plusieurs symptômes gênants du cancer. Elle peut agir sur des tumeurs ulcérées ou volumineuses, non opérables, qui gênent par leur simple présence ou par les écoulements qu'elles entraînent. Elle peut soulager la douleur en faisant régresser des tumeurs qui compriment des nerfs ou un organe, en réduisant le risque de fractures dans les cas de métastases osseuses, ou encore atténuer les symptômes pénibles ou les déficits neurologiques provoqués par des métastases au cerveau. La radiothérapie palliative peut être employée seule ou en association avec d'autres traitements, et est généralement administrée à doses moyennes.

L'action thérapeutique de la radiothérapie curative se fonde sur la destruction des cellules néoplasiques contenues dans le volume irradié ou sur leur stérilisation, c'est-à-dire qu'elle bloque leur multiplication. L'effet visé est le contrôle locorégional et, par conséquent, la guérison du cancer.

La radiothérapie curative peut être exclusive, néoadjuvante ou adjuvante. Elle est exclusive, ou employée seule, quand une intervention chirurgicale n'est pas réalisable ou souhaitable. La radiothérapie néoadjuvante, ou préopératoire, réfère à une irradiation faite avant une intervention chirurgicale, par exemple pour diminuer la taille d'une tumeur ou pour sauver la fonction de l'organe à opérer. Enfin, la radiothérapie est dite adjuvante, ou postopératoire, lorsqu'elle complète le traitement principal en détruisant, par exemple, les cellules cancéreuses qui subsistent après une opération, prévenant ainsi une récidive locale ou la formation de métastases.

CRITÈRES D'EFFICACITÉ

Comme pour tout cancer, l'efficacité thérapeutique se mesure habituellement à l'aide des critères suivants :

- Le contrôle local de la tumeur : l'arrêt de la croissance tumorale et l'absence de récidives ou de transformations cellulaires;
- Le taux de complications;
- Le taux de survie.

LA NEUTRONTHÉRAPIE

La neutronthérapie se définit comme l'ensemble des traitements de radiothérapie utilisant des neutrons, et ce, quelles que soient leurs caractéristiques cinétiques (neutrons rapides ou lents) [Dubé, 2001]. Toutefois, les neutrons rapides sont les plus communément employés.

CENTRES DE NEUTRONTHÉRAPIE

C'est en 1932 à Berkeley, aux États-Unis, que les premières études sur les effets des neutrons sur les systèmes biologiques ont réellement débuté. Cependant, il a fallu attendre 1938 pour voir un usage médical de ce type de rayonnements. Puis, en 1943, le cyclotron servant à produire les neutrons fut exproprié par le programme atomique. Toutefois, comme on avait observé l'apparition de complications graves chez les patients, il a fallu attendre jusqu'au milieu des années 1960 que les effets radiobiologiques des neutrons soient mieux compris avant de réintroduire ce type de radiothérapie dans le traitement de certaines tumeurs malignes [Jones, 2001].

La neutronthérapie, comme la protonthérapie, utilise des cyclotrons pour fabriquer des faisceaux de neutrons rapides, bien que quelques centres emploient aussi des accélérateurs linéaires et des réacteurs nucléaires. La production de ces rayonnements peut se faire à partir de nombreuses réactions nucléaires : deutérium + tritium; deutérium + béryllium; pion + béryllium, etc. La réaction mettant à contribution l'interaction pion sur une cible de béryllium a la préférence des centres de neutronthérapie, car elle peut être effectuée à partir des accélérateurs de protons; elle permet de créer deux fois plus d'énergie qu'avec le deutérium, offrant ainsi une plus grande pénétration des faisceaux.

La construction et le fonctionnement d'une installation de neutronthérapie exigent des sommes très élevées. Dix-huit centres à travers le monde ont offert la neutronthérapie, mais huit d'entre eux ont été définitivement fermés ou ont dû interrompre leurs activités, et ce, pour diverses raisons : faisceaux de radiations insuffisants, configuration inappropriée, ressources financières limitées, situation géographique, etc. Des 10 centres encore opérationnels, trois se trouvent aux États-Unis[4], deux en Europe (Orléans, France; et Essen, Allemagne), deux au Japon, un en Chine, un en Corée du Sud et un en Afrique du Sud.

Sélection des tumeurs

Selon les principes de radiobiologie énoncés précédemment, les neutrons rapides, qui sont des rayonnements à TEL élevé, ont une efficacité spécifique sur les tumeurs mal oxygénées (hypoxiques), à croissance lente (en raison d'un effet indépendant du cycle cellulaire) ou à capacité de réparation élevée. Dans le cas d'une lésion spécifique, ces propriétés permettent d'administrer une dose de neutrons égale au tiers de la dose de photons, de protons ou d'électrons : il en résulte une diminution du nombre de fractions et de la durée totale du traitement avec atteinte des mêmes effets thérapeutiques. En ce qui concerne les séances de traitement, les faisceaux de neutrons ont un effet quatre fois supérieur à la radiothérapie traditionnelle : le nombre moyen de séances de neutronthérapie est de 10 à 12, alors qu'il atteint 30 à 40 pour les radiations à bas TEL. Une sélection rigoureuse des tumeurs traitées, une excellente sélectivité de la balistique et des approches thérapeutiques adéquates peuvent augmenter l'efficacité thérapeutique et minimiser les complications.

Comme les autres types de radiations à haut TEL, la neutronthérapie a été utilisée pour traiter les tumeurs des glandes salivaires, des sinus de la face (sinus paranasal), de la tête et du cou, de la prostate, des os, du sein, les sarcomes des tissus mous, les sarcomes utérins et les mélanomes. Ces tumeurs répondent généralement

4. Il s'agit du Fermi National Laboratory, à Batavia (Illinois), du Harper Hospital, à Detroit (Michigan), et de l'University of Washington Medical Centre, à Seattle (Washington).

aux critères établis sur la base de considérations radiobiologiques. Cependant, l'action thérapeutique de la neutronthérapie n'a été bien observée que pour certaines tumeurs malignes. Elle dépend de :

- leur siège;
- leur type histologique;
- leur caractère récurrent ou non après chirurgie ou radiothérapie;
- leurs caractéristiques plus spécifiques, comme le degré de malignité et la probabilité de récidive.

À l'heure actuelle, l'utilisation de neutrons rapides est considérée comme le traitement standard des tumeurs malignes des glandes salivaires de stade avancé, mais l'équipement de neutronthérapie étant très rare, la chirurgie associée à la photonthérapie reste le traitement le plus fréquemment employé.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le cancer des glandes salivaires regroupe un ensemble hétérogène de tumeurs à l'origine de tableaux cliniques distincts. Pour chaque tranche de 1000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués au Canada chaque année, environ 2,5 affectent les glandes salivaires, les hommes étant touchés environ 1,5 fois plus que les femmes. Au Québec, ce type de cancer est en hausse : selon les données du fichier des tumeurs, en 1996, 58 nouveaux cas de cancers des glandes salivaires principales ont été répertoriés (35 hommes et 23 femmes); en 1999, ce nombre est passé à 75 (40 hommes et 35 femmes), le taux d'incidence normalisé selon l'âge s'élevant à 0,94 par 100 000[5].

BREF RAPPEL ANATOMIQUE

La salive est produite par trois paires de glandes salivaires principales (parotides, sublinguales et sous-maxillaires) et par de petites glandes salivaires accessoires éparpillées le long de la paroi de la cavité buccale (lèvres, langue, palais, joues), plus précisément au niveau du chorion de la muqueuse buccale et sous la muqueuse du nez et des sinus.

TUMEURS DES GLANDES SALIVAIRES

La glande parotide est le siège le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires (dans 80 % des cas), suivie de la glande sous-maxillaire (de 10 à 15 %), la glande sublinguale étant rarement atteinte; la proportion restante se retrouve dans les glandes salivaires accessoires, principalement à la muqueuse de la bouche.

Tumeurs bénignes

De façon générale, l'incidence des tumeurs bénignes peut varier entre 1 et 2 pour 100 000. L'adénome polymorphe représente de 70 à 80 % de toutes les tumeurs bénignes de la glande parotide, et 50 % de toutes celles des glandes salivaires sous-maxillaires. On retrouve une transformation maligne (sarcomateuse) dans 2 à 5 % des cas (après 10 à 15 ans). Les autres tumeurs bénignes des glandes salivaires sont énumérées à l'annexe A.

Tumeurs malignes

Les tumeurs malignes (dites cancéreuses) sont un peu moins fréquentes, leur taux d'incidence étant estimé à moins de 1 pour 100 000. « Ce sont des tumeurs d'histologie variée, généralement de croissance lente, à temps de doublement long avec une propension au développement tardif de récidives locorégionales[6] et à distance. Ainsi, même en présence de métastases systémiques, des survies prolongées sont possibles » [FNCLCC, 1999]. Vingt-cinq pour cent des tumeurs de la glande parotide sont malignes, alors que cette proportion atteint 35 % pour la glande sous-maxillaire, 50 % pour le palais, et près de 90 % pour la glande sublinguale [Breteau *et al.*, 2000]. De 10 à 15 % des tumeurs malignes des glandes salivaires sont associées à une atteinte du nerf facial. Selon la classification histologique, on distingue les tumeurs de bas degré et de haut degré de malignité. Font partie des types histologiques les plus fréquents la tumeur muco-épidermoïde (stade I ou II), à bas degré de malignité, les adénocarcinomes et le carcinome adénoïde kystique, qui sont des tumeurs à haut degré de malignité (voir l'annexe A et les tableaux 1 et 2 de l'annexe B pour les classifications histologiques, qui donnent également des indications sur le taux de survie à cinq ans).

Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) représentent de 5 à 10 % de toutes les tumeurs des glandes salivaires (mais 15 % des tumeurs sous-maxillaires et 30 % des tumeurs des glandes salivaires accessoires). Ces tumeurs infiltrantes (haut degré de malignité) ont une

5. Fichier des tumeurs, ministère de la Santé et des Services sociaux (1er avril 2003). [En ligne] http://www.msss.gouv.qc.ca/f/statistiques/tumeurs/index.htm

6. Ce terme qualifie une tumeur locale dont les cellules ont envahi les ganglions lymphatiques voisins.

évolution lente, mais un fort potentiel de récidive : après chirurgie, ce taux est de 50 % pour les glandes parotides [Guillamondegui *et al.*, 1975]. À long terme, ces tumeurs peuvent produire des métastases, surtout ganglionnaires et pulmonaires. Dans les cas opérables et soumis à une radiothérapie adjuvante, le taux de survie peut se situer entre 60 et 75 % à cinq ans, mais il diminue à environ 15 % à 20 ans.

Les métastases retrouvées aux glandes parotides sont le plus souvent dues à un mélanome (46 %) ou à des carcinomes à cellules squameuses (37 %).

TRAITEMENT TRADITIONNEL

Les principaux facteurs pronostiques du contrôle local de la tumeur et du taux de survie sont : le volume, le stade évolutif, le type histologique et la qualité du traitement chirurgical de la tumeur (résection).

La résection chirurgicale constitue le traitement standard des tumeurs des glandes salivaires. Ce traitement se fait, pour une tumeur de la parotide, sous la forme d'une parotidectomie avec préservation des nerfs (la chirurgie est le traitement de première intention des carcinomes adénoïdes kystiques). Cependant, la proximité des structures nerveuses (nerf facial, nerf lingual et nerf hypoglosse) rend souvent cette intervention chirurgicale délicate ou peut entrainer des lésions nerveuses importantes.

Selon le type histologique de la tumeur et son degré de malignité, une radiothérapie est fréquemment associée à la chirugie. De nombreuses études ont montré l'efficacité de la radiothérapie adjuvante pour le contrôle local de la tumeur [Garden *et al.*, 1995; McNaney *et al.*, 1983; Simpson *et al.*, 1984] : le taux de contrôle local de la tumeur à 10 ans a dépassé 80 % avec l'utilisation de photonthérapie postopératoire pour traiter des carcinomes adénoïdes kystiques [Garden *et al.*, 1995]. La photonthérapie conformationnelle à hautes doses offre également de bonnes perspectives pour le traitement des carcinomes des glandes salivaires de stade avancé inopérables et non résécables : dans une série de 24 patients, des taux actuariels de contrôle local de 100 % et de 78 % respectivement ont été atteints pour le traitement de lésions de la glande parotide (surtout des CAK) et celui de lésions des glandes salivaires accessoires [Wang et Goodman, 1991].

RÉSULTATS DE LA NEUTRONTHÉRAPIE

Rapport d'une agence d'évaluation

La rareté de la neutronthérapie explique le nombre restreint de publications d'agences nationales d'évaluation sur le sujet. Dans son étude sur l'utilisation de cette technologie pour le traitement des tumeurs des glandes salivaires [1995], l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale[7] (ANDEM) a évalué un essai randomisé [Griffin *et al.*, 1988] et cinq études de séries de cas. En dehors de l'étude de Griffin, qui sera abordée dans le paragraphe suivant, et selon les caractéristiques des tumeurs (inopérables, récidivantes ou résiduelles), les taux de contrôle local obtenus sont compris entre 51 et 77 %, avec un taux de survie à cinq ans de 33 à 50 %. L'ANDEM conclut que les carcinomes adénoïdes kystiques des glandes salivaires dont l'exérèse complète est impossible sont une indication validée par les essais thérapeutiques [ANDEM, 1995].

Études principales et récentes

La majorité des études sont des séries de cas (études rétrospectives). À ce jour, une seule étude randomisée multicentrique comparative a été effectuée en association par le *Radiation Therapy Oncology Group* (États-Unis) et le *Medical Research Council* (Grande-Bretagne). Des 32 patients sélectionnés au début, 25 ont été reconnus admissibles, dont 13 dans le groupe de neutronthérapie et 12 dans le groupe de photonthérapie. L'étude a été interrompue après que les premiers résultats ont nettement démontré la supériorité de l'irradiation aux neutrons : pour des raisons éthiques, on ne pouvait plus poursuivre le recrutement de patients qui auraient été affectés au groupe de photonthérapie. En effet, après deux ans, le taux de contrôle

7. Cette agence porte maintenant le nom d'Agence nationale pour l'accréditation et l'évaluation en santé (ANAES).

local des tumeurs traitées était de 67 % pour le groupe de neutronthérapie et de 17 % pour le groupe de photonthérapie, avec des taux de survie de 68 % et de 25 % respectivement [Griffin *et al.*, 1988]. Laramore et ses collaborateurs [1993a] ont fait un suivi des résultats sur 10 ans et mis en évidence un taux de contrôle local de 56 % pour les patients traités par la neutronthérapie, et de 17 % pour le groupe de patients traités par la photonthérapie (annexe C, tableau 1). Ces résultats confirment ceux d'études antérieures [Batterman et Mijnheer, 1986; Caterall et Errington, 1987].

Ces résultats restent néanmoins insuffisants à cause du faible nombre de patients traités et de l'hétérogénéité des types histologiques et des stades évolutifs des tumeurs traitées. La technologie a évolué depuis, et on constate une diminution du nombre de cas traités (tri sélectif : arrêt de l'utilisation de la neutronthérapie pour certaines indications) [Sabattier *et al.*, 2000]. Toutefois, les résultats des études confirment que les neutrons ont un effet biologique relatif supérieur à celui des photons, notamment pour le traitement des carcinomes adénoïdes kystiques primitifs des glandes salivaires.

L'analyse effectuée par Krüll et ses collaborateurs [1996] à partir d'un ensemble d'études européennes sur le traitement du cancer des glandes salivaires (entre 15 et 60 % de carcinomes adénoïdes kystiques), ou encore l'étude plus récente de Breteau et de ses collègues [2000] présentent des résultats similaires et viennent confirmer ceux de l'étude randomisée effectuée par Griffin (contrôle locorégional de 69,5 %, et survie brute de 66 % à cinq ans) (annexe C, tableau 2). Une étude rétrospective réalisée par Prott et ses collaborateurs [2000] sur 72 patients atteints d'un carcinome adénoïde kystique des glandes salivaires obtenait des résultats plus faibles, soit, selon les valeurs actuarielles calculées à cinq ans, un taux de survie brute de 53 % et un taux d'absence de rechute de 45 %. Ces résultats s'expliquent par le fait que 15 (21 %) des patients présentaient des métastases avant l'irradiation. Comme cette étude ne pouvait contrôler l'effet de ce facteur, elle a été exclue de l'analyse.

Les résultats de deux études rétrospectives viennent confirmer l'efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des carcinomes adénoïdes kystiques des glandes salivaires. Dans la première étude, selon les valeurs actuarielles calculées à cinq ans, le taux de contrôle locorégional et le taux de survie relative ont été évalués à 77 % et à 57 % respectivement pour les 151 patients ayant un reliquat tumoral volumineux après chirurgie (incluant les tumeurs non résécables) [Douglas *et al.*, 2000]. Dans la seconde étude, portant sur 75 patients, qui comparait la neutronthérapie, la photonthérapie et un traitement mixte de photons et de neutrons, le taux de contrôle locorégional à cinq ans (valeur actuarielle) obtenu avec l'irradiation aux neutrons a atteint 75 %, comparativement à 32 % pour les autres thérapies de rayonnements [Huber *et al.*, 2001]. En dépit de cette différence significative en faveur de la neutronthérapie, cet avantage ne se répercute pas sur la survie, qui dépend de la présence de métastases (40 % des patients en ont). Dans leurs conclusions, les auteurs des deux études soulignent la nécessité de prendre en considération un certain nombre d'éléments dans le choix de la stratégie thérapeutique optimale : les caractéristiques spécifiques de la tumeur, l'accessibilité à la radiothérapie et le type de matériel utilisé (annexe C, tableau 2).

Complications

La neutronthérapie, comme tout traitement utilisant des rayonnements, entraîne de nombreuses complications plus ou moins graves. Lorsqu'il y a irradiation de la sphère O.R.L. (oto-rhino-laryngologique), on retrouve, notamment, les effets indésirables suivants : érythème, perte passagère du goût, mucosite entraînant une dysphagie ou une xérostomie (état de sécheresse de la cavité buccale), fibrose de tissus mous, myélopathie, trismus (contraction intense des mâchoires), ostéoradionécrose, perte auditive ou visuelle, etc. Dans les rares études comparatives publiées, bien qu'on note une tendance à retrouver plus de complications graves avec les neutrons (notamment, trismus, dysphagie et fibrose des tissus mous) qu'avec les électrons ou les photons, la différence n'est toutefois pas significative [Griffin *et al.*, 1988; Huber *et al.*, 2001]. L'étude de Douglas et de ses collaborateurs

[2000] fait état d'un taux de complications graves (degré 3 ou 4) de 13,5 %; elles sont dues, dans le tiers des cas, à la proximité de la tumeur d'organes fragiles (pertes visuelles partielles ou totales). Toutefois, on n'a encore que peu ou pas employé la radiothérapie avec modulation d'intensité pour réduire l'incidence des complications tout en maximisant le taux de contrôle local de la tumeur. Une étude de Bragg et de ses collègues [2002] laisse entrevoir qu'un tel résultat serait possible, mais elle n'a porté que sur l'analyse rétrospective de neuf cas de tumeurs de la parotide.

Lignes directrices

Dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France) a publié des standards, options et recommandations de traitements fondés sur des données probantes[8] et des consensus d'experts [Bensadoun *et al.*, 2001; FNCLCC, 1999; FNCLCC, 2003]. D'emblée, il est important de mentionner que la chirurgie constitue le traitement standard et de référence pour ce type de tumeurs : elle est appliquée systématiquement pour toutes les tumeurs opérables et résécables. À l'égard de la neutronthérapie, les recommandations sont les suivantes :

- « La neutronthérapie n'est pas indiquée après chirurgie complète (standard, niveau de preuve D[9]). »
- « La radiothérapie postopératoire est indiquée dans tous les cas où la chirurgie est macroscopiquement incomplète (standard). Il n'y a pas de radiothérapie standard. La neutronthérapie ou la radiothérapie aux photons peuvent être proposées (options). La neutronthérapie peut être préférée en cas de gros reliquat tumoral (recommandation). »
- « La neutronthérapie exclusive, quand elle est réalisable, doit être préférée dans les formes non opérables/récidivantes car elle permet une amélioration du contrôle local (niveau de preuve B1) à la radiothérapie exclusive aux photons (recommandation, accord d'experts). Les traitements mixtes (photonthérapie-neutronthérapie) ne sont pas recommandés. »

Dans un rapport publié en 2002, le *National Cancer Institute* (NCI) fait valoir l'efficacité de la neutronthérapie (neutrons rapides), tout comme celle de la photonthérapie hyperfractionnée[10] à haute énergie pour le traitement des tumeurs inopérables, inextirpables et récidivantes des glandes salivaires (stade II et III, haut degré de malignité, envahissement ganglionnaire; stade IV) [NCI, 2002]. Les recommandations de cet organisme font aussi ressortir qu'il faut donner priorité à l'approche chirurgicale.

En résumé

La neutronthérapie apparaît comme le traitement de choix des tumeurs inopérables ou inextirpables des glandes salivaires, quel que soit leur degré de malignité ou leur stade évolutif. En raison de l'efficacité biologique relative du TEL élevé des neutrons, elle nécessite beaucoup moins de séances de traitement. Il semble qu'elle soit plus efficace que la photonthérapie et procure un meilleur contrôle locorégional, bien que ses effets indésirables préoccupent encore. À un degré moindre, la neutronthérapie se présente comme une option à envisager pour le traitement des tumeurs locales de stade avancé lorsque la chirurgie est difficile à effectuer ou risque d'entraîner des séquelles fonctionnelles importantes. La neutronthérapie postopératoire peut être indiquée dans les cas de tumeurs résiduelles volumineuses.

8. Le plus souvent, les preuves sont qualifiées de « qualité correcte » : il s'agit dans ce cas d'une étude randomisée et d'études prospectives ou rétrospectives dont les résultats concordent.

9. Niveau D : il n'existe pas de données ou seulement des études de séries de cas; niveau B1 : il existe des preuves de « qualité correcte » : essais randomisés, « accord d'experts » : il n'existe pas de données sur la méthode concernée, mais l'ensemble des experts sont unanimes.

10. L'hyperfractionnement consiste à délivrer deux ou trois fois par jour une dose plus faible (fraction) que la dose administrée lors d'un traitement quotidien unique, en allouant un temps de repos de quatre à six heures.

TUMEURS MALIGNES DE LA PROSTATE

La lente évolution de ce type de cancer et le nombre important d'études découlant de la diversité des traitements actuellement disponibles (chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie traditionnelle, curiethérapie, protonthérapie et neutronthérapie) illustrent le niveau de complexité de la prise en charge de cette maladie.

Parmi les études publiées, deux études randomisées muticentriques prospectives et comparatives portent sur le traitement du cancer de la prostate avec lésion localement avancée : l'étude du *Neutron Therapy Collaborative Working Group* (NTCWG 85-23), qui compare un traitement mixte de neutrons et de photons à un traitement de neutrons seuls, et l'étude du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 77-04), qui compare un traitement par photons à un traitement par neutrons. L'étude du RTOG portait sur 91 patients atteints d'un adénocarcinome de stade C ou D traités entre juillet 1977 et avril 1983 [Laramore *et al.*, 1993b], alors que celle du NTCWG, menée entre avril 1986 et octobre 1990, portait sur 172 patients présentant des adénocarcinomes de stade T2 ou T3-4, N0-1, M0 (sans atteinte ganglionnaire ou avec atteinte ganglionnaire ipsilatérale et absence de métastases à distance) (annexe B, tableau 1) [Russell *et al.*, 1994].

Le seul élément significatif qui ressort de ces études est que la neutronthérapie assure un meilleur contrôle local de la tumeur que la photonthérapie. Par ailleurs, l'effet positif sur la survie n'est confirmé que par l'étude du RTOG, soit 46 % *versus* 29 % à 10 ans. Cependant, l'étude du NTCWG fait état d'un plus grand nombre de complications tardives graves (atteinte du côlon pouvant nécessiter une colostomie) chez les patients traités par faisceaux de neutrons. L'étude approfondie de ces résultats a toutefois montré que l'utilisation de collimateurs multilames diminuait ce type de complications; cette donnée a des implications importantes pour la radiothérapie conformationnelle en général [Russell *et al.*, 1994].

À la suite de l'étude de Russell et de ses collaborateurs [1994], les résultats de l'étude de Raymond [1998] semblent indiquer que la neutronthérapie est efficace comme traitement de rattrapage du cancer de la prostate pour des patients présentant des profils cliniques et biologiques bien définis. L'étude incluait 25 patients présentant un cancer récurrent après une prostatectomie radicale; les tumeurs étaient de stade T2c à T3c, et 16 d'entre elles s'accompagnaient d'une atteinte de la vésicule séminale, de métastases ganglionnaires ou des deux. Calculée selon une méthode actuarielle, l'absence de récidive biologique (antigène prostatique spécifique non détectable) à trois ans atteignait 36 % (9 patients sur 25). Les résultats se sont avérés meilleurs pour les patients chez qui le taux d'antigène prostatique spécifique avait été normalisé après la chirurgie et restait inférieur à 1 ng/mL avant l'irradiation aux neutrons.

En résumé

L'apparition de complications graves lors du traitement du cancer de la prostate par neutronthérapie nécessite une évaluation plus poussée, d'autant plus que les nombreuses autres options thérapeutiques, qui connaissent une évolution technologique rapide, minimisent les effets indésirables.

SARCOMES DES TISSUS MOUS

En ce qui a trait aux sarcomes des tissus mous, un seul essai randomisé a été mené auprès de 14 patients pour comparer la photonthérapie et la neutronthérapie en modalité adjuvante, et il a été interrompu en raison des graves complications qu'on subies les patients soumis aux neutrons rapides [Glaholm et Harmer, 1988]. Les autres études publiées se limitent à des séries de cas, mais plusieurs divergences dans l'interprétation des résultats ont été soulevées [Wambersie *et al.*, 1994]. D'une part, on note la diversité des types histologiques et l'hétérogénéité des

stades d'évolution des tumeurs traitées et, d'autre part, il faut tenir compte des progrès réalisés au cours des dernières années tant en radiothérapie en général qu'en neutronthérapie (matériel, cibles utilisées) comparativement aux conditions techniques inadéquates des premières applications. Il n'est pas donc pas possible de conclure à la supériorité de la neutronthérapie sur la radiothérapie traditionnelle pour le traitement des sarcomes des tissus mous, et il faudra procéder à des études comparatives. Cependant, selon des études de séries de cas plus récentes, la neutronthérapie donne des résultats satisfaisants dans le traitement des tumeurs récurrentes ou résiduelles volumineuses après résection chirurgicale [Schwarz *et al.*, 1998; Prott *et al.*, 1999]. Dans ces études, les sarcomes des tissus mous incluaient une grande variété de types histologiques, où prédominaient les liposarcomes, les fibrosarcomes, les histiocytofibromes malins et les sarcomes neurogènes.

D'une part, Schwarz et ses collaborateurs [1998] ont analysé les données de 11 centres européens de neutronthérapie ayant traité 1171 patients. Les temps moyens de suivi variaient entre 20 et 45 mois. Les résultats indiquent notamment que, pour les patients ayant de gros reliquats tumoraux après chirurgie et ceux qui présentaient des tumeurs inopérables devant être traitées d'emblée par radiothérapie, le taux de contrôle locorégional s'élevait à environ 50 %. Ce score était supérieur aux résultats publiés sur l'efficacité de la photonthérapie. L'étude plus récente de Prott et de ses collaborateurs [1999] portait sur 61 patients et donnait des résultats semblables, soit un taux de contrôle de la tumeur (tous stades confondus) de 57,7 % à 44 mois, avec une probabilité de survie de 42,5 % à cinq ans.

Dans ses « Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcomes des tissus mous » et en se fondant sur le rapport publié par l'ANDEM et sur les résultats d'études antérieures à 1989, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France) considère que « en fonction des disponibilités, une radiothérapie par neutrons peut être envisagée, en particulier pour les tumeurs inopérables de bas grade de malignité » [FNCLCC, 1998].

En résumé

L'absence d'études comparatives, la grande variété histologique des sarcomes des tissus mous et l'insuffisance de données probantes sur l'efficacité de la neutronthérapie ne permettent pas de statuer définitivement sur la place actuelle de la neutronthérapie dans le traitement de ce type de tumeurs.

AUTRES TUMEURS

L'utilisation de la neutronthérapie pour traiter d'autres tumeurs malignes reste très discrète. Parmi les rares publications sur le sujet, les études sur le traitement des tumeurs du système nerveux central sont majoritaires. Le plus souvent, il s'agit du traitement aux neutrons d'astrocytomes de stade avancé (III et IV). Même si Breteau et ses collaborateurs [2000] ont obtenu de bons résultats (au chapitre de la survie) chez quelques patients en utilisant la neutronthérapie comme traitement adjuvant après une photonthérapie, l'apparition de complications graves ne permet pas de statuer sur son efficacité. Il faudra procéder à des études plus approfondies.

CONCLUSION

La neutronthérapie constitue une option intéressante parmi les traitements qui emploient les rayonnements à haut transfert d'énergie linéique. Ses avantages tiennent à sa capacité d'atteindre et de détruire avec des doses plus faibles des tumeurs de stade avancé résistantes à la radiothérapie traditionnelle. Il faut cependant souligner que les applications actuelles de ce type de traitement restent circonscrites à certaines tumeurs mal oxygénées, d'évolution lente et à grand pouvoir de réparation. En outre, la neutronthérapie est généralement considérée comme un traitement de dernier recours, surtout lorsque l'exérèse chirurgicale est difficile à réaliser.

L'efficacité de la neutronthérapie n'est bien établie que pour les tumeurs des glandes salivaires inopérables ou inextirpables, quel que soit leur degré de malignité ou leur stade évolutif, ou pour les tumeurs résiduelles volumineuses après résection chirurgicale. Dans le premier cas, la neutronthérapie exclusive constitue l'option thérapeutique à privilégier, principalement pour les carcinomes adénoïdes kystiques non résécables de glandes salivaires principales ou accessoires. Il est manifeste que la visée palliative ressort pour les tumeurs de stade évolutif avancé. Dans le cas des gros reliquats tumoraux, la neutronthérapie est l'une des options possibles de la radiothérapie postopératoire utilisée pour améliorer les chances de contrôle de la tumeur; elle peut être préférée dans un contexte où la radiothérapie conformationnelle n'est encore que peu ou pas employée.

Quant à l'application de la neutronthérapie à d'autres types de tumeurs, les études laissent entrevoir des résultats prometteurs, mais les recherches doivent se poursuivre.

L'évolution constante des technologies de radiothérapie et le recours à de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses, comme la radiothérapie conformationnelle et à modulation d'intensité (y compris en neutronthérapie) ainsi que l'utilisation d'ions carbone pour la production de neutrons nécessitent une veille technologique continue et soutenue. Ainsi, les appareils les plus récents de neutronthérapie incorporent des collimateurs multilames, qui pourraient réduire considérablement les complications tardives associées à l'irradiation aux neutrons.

Puisque la neutronthérapie est un traitement lourd peu répandu dont les indications demeurent très restreintes, seuls quelques malades québécois pourront en bénéficier, et ils devront obtenir les soins à l'extérieur du Québec.

ANNEXE A : TUMEURS BÉNIGNES ET MALIGNES DES GLANDES SALIVAIRES

TUMEURS BÉNIGNES	TUMEURS MALIGNES
▪ *Adénome polymorphe* (de 0 à 80 % des tumeurs bénignes de la glande parotide) ▪ *Tumeur de Warthin* (de 2 à 3 % des tumeurs des glandes parotides). C'est un adénolymphome généralement bilatéral sans transformation maligne. Le taux de récidive est de 5 %. ▪ *Oncocytome* ▪ *Adénome basocellulaire* ▪ *Adénome à cellules claires* ▪ *Lymphadénome sébacé* ▪ *Tumeurs bénignes mixtes* : à l'origine de 50 % des tumeurs cancéreuses des glandes salivaires ▪ Autres : *lymphangiomes*, etc.	Les tumeurs à bas degré de malignité (*bas grade*) : ▪ *Tumeur muco-épidermoïde* (*stade I ou II*) : représente 10 % de l'ensemble des tumeurs de la glande parotide. ▪ *Carcinome à cellules acineuses* Les tumeurs à haut degré de malignité (*haut grade*) : ▪ *Carcinome adénoïde kystique* : rare (un par million), il représente de 2 à 4 % de toutes les tumeurs malignes de la tête et du cou. Le taux de récidive est de 50 % après chirurgie (dans le cas des glandes parotides). ▪ *Tumeur muco-épidermoïde* (*stade III*) ▪ *Carcinome à cellules squameuses* ▪ *Adénocarcinome* ▪ *Tumeur mixte maligne* ▪ *Lymphome malin non hodgkinien*

ANNEXE B : CLASSIFICATIONS TNM ET PAR STADE

TABLEAU 1

Classification TNM (tumeur-nodule-métastase)

DESCRIPTION (CONSTATATIONS OPÉRATOIRES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES)	
TX :	la tumeur primitive ne peut être évaluée.
T0 :	la tumeur primitive n'est pas décelable.
T1 :	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraglandulaire.
T2 :	2 cm < T ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraglandulaire.
T3 :	4 cm < T ≤ 6 cm dans ses plus grandes dimensions avec envahissement extraglandulaire sans atteinte du nerf facial.
T4 :	tumeur > 6 cm dans ses plus grandes dimensions et/ou envahissant la base du crâne, le nerf facial.
N0 :	pas de métastase ganglionnaire.
N1 :	un seul ganglion métastatique homolatéral de diamètre ≤ 3 cm.
N2 :	un seul ganglion métastatique homolatéral dont le diamètre est compris entre 3 et 6 cm, ou plusieurs ganglions métastatiques homolatéraux dont aucun n'a un diamètre > 6 cm, ou métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales dont aucune n'a un diamètre > 6 cm.
N2a :	une métastase ganglionnaire unique homolatérale dont le diamètre est compris entre 3 et 6 cm.
N2b :	plusieurs métastases ganglionnaires homolatérales dont le diamètre est < 6 cm.
N2c :	métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales dont le diamètre est < 6 cm.
N3 :	métastase ganglionnaire dont le diamètre est > 6 cm.
M0 :	pas de métastase connue.
M1 :	existence de métastase à distance.

Source : FNCLCC, 2003

TABLEAU 2

Classification par stades*

STADE	ÉQUIVALENCE TNM	TAUX DE SURVIE À 5 ANS
Stade I	T1a, N0, M0 T2a, N0, M0	90 %
Stade II	T1b, N0, M0 T2b, N0, M0 T3a, N0, M0	55 %
Stade III	T3b, N0, M0 T4a, N0, M0 quel que soit T (sauf T4b), N1, M0	45 %
Stade IV	T4b, quel que soit N, M0 quel que soit T, N2 ou N3, M0 quel que soit T, quel que soit N, M1	10 %

* Classification du *American Joint Committee on Cancer* à laquelle a été ajoutée la notion d'envahissement extraglandulaire pour la classification T, a : pas d'envahissement extraglandulaire, b : existence d'un envahissement extraglandulaire (ou extension locale : peau, tissus mous, os, nerfs).

Source : FNCLCC, 2003

ANNEXE C : DESCRIPTION DES RÉSULTATS DES ÉTUDES

TABLEAU 1

Études randomisées

AUTEURS	**Griffin *et al.*, 1986**	**Laramore *et al.*, 1993**
TYPE D'ÉTUDE	Randomisée prospective comparative Multicentrique (4 centres) Medical Research Council (Grande-Bretagne) et RTOG (États-Unis)	Suivi des résultats de l'étude de Griffin *et al.*
DURÉE DE L'ÉTUDE	De juillet 1980 à mars 1986	1993
NOMBRE DE PATIENTS	32 Neutronthérapie : 17 (13 admissibles) Photonthérapie : 15 (12 admissibles)	25 patients admissibles Neutronthérapie : 13 Photonthérapie : 12
SIÈGE ET TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR	Glandes salivaires (parotides, sous-maxillaires et accessoires) Adénocarcinome, carcinome adénoïde kystique, carcinome épidermoïde, carcinome à cellules acineuses, carcinome à cellules squameuses, tumeurs malignes mixtes	
TRAITEMENT DOSES ADMINISTRÉES	Neutronthérapie : 16,5 à 22,0 Gy en 12 séances (4 semaines) Photonthérapie : 70 Gy en 7,5 semaines (États-Unis) 55 Gy en 4 semaines (Écosse, Grande-Bretagne)	
CONTRÔLE LOCORÉGIONAL DE LA TUMEUR	À 2 ans : Neutronthérapie : 67 % Photonthérapie : 17 % (P < 0,005)	À 10 ans : Neutronthérapie : 56 % Photonthérapie : 17 % (P = 0,009)
TAUX DE SURVIE	Arrêt de l'étude après deux ans Neutronthérapie : 62 % Photonthérapie : 25 % (P = 0,1)	Après 10 ans : Neutronthérapie : 15 % (10 décès) Photonthérapie : 25 % (9 décès) (P = 0,5) 7 patients sur 12 du groupe de neutronthérapie et 9 patients sur 13 du groupe de photonthérapie sont morts à cause de la présence de métastases.
COMPLICATIONS	Les résultats montrent un taux de complications plus élevé dans le groupe de neutronthérapie, mais la différence n'est pas significative.	Graves ou importantes : nécrose, xérostomie, déshydratation, douleur, dysphagie, fibrose, malnutrition et autres. Neutronthérapie : 9 patients ont subi au moins une complication, et 2 ont eu des complications mettant leur vie en danger. Photonthérapie : 4 patients ont subi au moins une complication, et 1 a eu des complications mettant sa vie en danger. Taux élevé de métastases dans les deux groupes.

TABLEAU 1

Études randomisées (suite)

AUTEURS	**Griffin *et al.*, 1986**	**Laramore *et al.*, 1993**
COMMENTAIRES	Arrêt de l'étude pour des raisons éthiques : du point de vue du contrôle locorégional, les résultats obtenus avec la neutronthérapie sont nettement supérieurs à ceux de la photonthérapie.	La neutronthérapie est le traitement de choix pour les patients ayant des tumeurs inextirpables.

TABLEAU 2

Études rétrospectives

AUTEURS	**Breteau *et al.*, 2000**
TYPE D'ÉTUDE	Rétrospective
DURÉE DE L'ÉTUDE	De 1987 à 1999 Durée médiane de suivi de 40 mois
NOMBRE DE PATIENTS	59
SIÈGE ET TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR	Glandes salivaires principales : 35 sujets; accessoires : 24 sujets Carcinomes adénoïdes kystiques : 35 %; adénocarcinomes : 14 %; carcinomes épidermoïdes : 7 % (Deux sarcomes et un carcinome épidermoïde ont été traités.)
CARACTÉRISTIQUES DE LA TUMEUR	Tumeurs ou récidives locales inopérables : 61 % Tumeurs résiduelles macroscopiques (après chirurgie) : 22 % Tumeurs microscopiques (diagnostic histologique) résiduelles ou invasion périnerveuse
TRAITEMENT DOSES ADMINISTRÉES	13,2 Gy[1] neutrons en 12 fractions sur trois semaines dans les zones dites de prophylaxie (susclaviculaires ou cervicales et autres) Dose totale délivrée au volume cible prévisionnel[2] : 17,6 Gy neutrons en 16 fractions sur 28 jours Les patients présentant des tumeurs très volumineuses ou situées près d'organes très fragiles (nasopharynx, sinus caverneux) et (ou) ayant des extensions au-dessus de la base du crâne ont été traités par association de neutrons et de photons (50 Gy délivrés par des photons de 6 MV, pour un total de 65 à 70 Gy équivalents gamma).
CONTRÔLE LOCORÉGIONAL DE LA TUMEUR	78 % à 6 mois, puis 69,5 % à 5 ans[3] 5 récidives entre 12 et 66 mois
TAUX DE SURVIE	Taux de survie brute à cinq ans : 66 % (sans récidive : 64,5 %) 7 décès (12 %) dus à la maladie (avec ou sans métastases) 8 décès (13,5 %) dus à une évolution métastatique, sans signe d'évolution locale 10 décès (17 %) dus à une maladie intercurrente (le plus souvent liée à l'âge)
COMPLICATIONS	Non mentionnées.
COMMENTAIRES	La prise en charge chirurgicale des tumeurs malignes des glandes salivaires doit être réservée aux patients pour qui les chances de résection microscopiquement complète sont très importantes et pour qui le risque de lésion du nerf facial est faible. Les autres patients bénéficieraient d'un traitement exclusif par neutrons.

1. Protocole d'Hammersmith adapté au centre d'Orléans.
2. Le volume cible prévisionnel est défini comme le volume tumoral macroscopique plus 1,5 cm de marge de sécurité.
3. Si l'on considère les 23 patients traités en raison d'une atteinte des tranches de section ou d'une résection incomplète selon le même protocole, avec une durée de surveillance minimale de 12 mois et une moyenne de 26 mois, la probabilité de contrôle local est de 91 % à cinq ans (21 sujets sur 23), et la probabilité de survie sans récidive à cinq ans est de 82 % avec conservation du nerf facial pour les tumeurs de la glande parotide.

TABLEAU 2

Études rétrospectives (suite)

AUTEURS	**Huber *et al.*, 2001**
TYPE D'ÉTUDE	Comparative rétrospective
DURÉE DE L'ÉTUDE	De 1983 à 1995 Suivi de 1 à 160 mois (médiane : 51 mois) Le traitement est considéré comme inefficace (échec) en cas de récidive ou de progression de la tumeur.
NOMBRE DE PATIENTS	75
SIÈGE ET TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR	▪ Carcinome adénoïde kystique (CAK) ▪ Sièges les plus fréquents : parotides, maxillaires supérieurs, sous-maxillaires et sinus maxillaires
CARACTÉRISTIQUES DE LA TUMEUR	▪ Inopérable ▪ Récidivante ▪ Résection partielle
TRAITEMENT DOSES ADMINISTRÉES	▪ 14,1 MV neutrons : 1 Gy 3 fois par semaine pour une dose totale de 14 à 17 Gy (médiane : 16) (neutronthérapie seule : 14 patients; chirurgie + neutronthérapie : 15) ▪ Accélérateur linéaire de photons : 60 à 70 Gy (médiane : 64) (photonthérapie : 8 patients; chirurgie + photonthérapie : 17) ▪ Mixte : 32 Gy photons + 8 Gy neutrons (radiothérapie seule : 11 patients; chirurgie + radiothérapie : 10)
CONTRÔLE LOCORÉGIONAL DE LA TUMEUR	▪ Neutronthérapie (NT) : 75 % après 36 mois (et 5 ans) ▪ Photonthérapie (PT) : 32 % après 36 mois ▪ Mixte : 32 % après 36 mois
TAUX DE SURVIE	▪ Pas de différence significative (médiane de survie relative : 132 mois [PT]; 96 mois [NT]; et 76 mois [mixte]). ▪ Le stade évolutif de la tumeur constitue un facteur limitant. ▪ L'atteinte ganglionnaire au début du traitement est un facteur défavorable : les décès sont dus (en majorité) à la présence de métastases à distance. ▪ L'atteinte ganglionnaire est un facteur prédictif de l'apparition de métastases (toutefois, un patient sans atteinte ganglionnaire peut aussi avoir des métastases plus tardivement).

COMPLICATIONS	• Les différents types de radiothérapie entraînent des complications aiguës identiques : xérostomie, érythème et perte transitoire du goût pour la plupart des patients (toxicité aiguë de degré 3 : 4 NT/3 PT/2 mixte). • Les complications tardives graves (degré 3 ou 4), comme le trismus, la dysphagie et la fibrose tissulaire, notamment, sont plus fréquentes chez les patients traités par neutronthérapie : après deux ans, elles étaient de 19 % dans le groupe de neutronthérapie, de 4 % dans le groupe de photonthérapie, et de 10 % dans le groupe de radiothérapie mixte. La différence n'est cependant pas significative.
COMMENTAIRES	• La neutronthérapie est plus efficace que la photonthérapie et la radiothérapie mixte pour le contrôle local des CAK (des glandes salivaires principales et accessoires) localement avancés, inopérables, avec résidu tumoral après chirurgie, ou des CAK récidivants, et ce, avec un niveau d'effets indésirables acceptable. Elle peut être recommandée pour le traitement des CAK localement avancés, notamment pour les patients ayant un volumineux reliquat tumoral et des tumeurs non résécables ou non opérables. • Le type de traitement choisi doit tenir compte de la situation individuelle du patient, de ses préférences et des enjeux de qualité de vie, notamment en raison du nombre restreint de centres de neutronthérapie. • Le recours aux neutrons pourrait s'avérer plus intéressant grâce aux collimateurs multilames, qui diminuent les complications associées au traitement en épargnant les tissus sains contigus.

TABLEAU 2

Études rétrospectives (suite)

AUTEURS	**Douglas *et al.*, 2000**
TYPE D'ÉTUDE	Rétrospective
DURÉE DE L'ÉTUDE	1985 et 1997 Suivi de 3 à 142 mois (médiane : 32 mois)
NOMBRE DE PATIENTS	159
SIÈGE ET TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR	Carcinome adénoïde kystique de la tête et du cou sans métastases, de stade localement avancé, non traité par radiothérapie et (ou) récurrent : • 62 % : glandes salivaires (GS) accessoires • 29 % : GS principales (parotides, maxillaires supérieurs, sous-maxillaires) • 9 % : autres (glandes lacrymales, axe trachéobronchique, sinus maxillaires)
CARACTÉRISTIQUES DE LA TUMEUR	Inopérable ou inextirpable Récidivante après chirurgie : 55 % Tumeurs résiduelles volumineuses après chirurgie : 151 patients Tumeurs résiduelles microscopiques : 8 patients (diagnostic histologique) Atteinte ganglionnaire : 13 % des cas
TRAITEMENT DOSES ADMINISTRÉES	Les patients ont reçu des doses de rayonnement allant de 1,7 Gy neutron (trois fois par semaine) à 1,05 Gy neutron (quatre fois par semaine). La dose moyenne totale est de 19,2 Gy neutrons (15,2 à 22,55).
CONTRÔLE LOCORÉGIONAL DE LA TUMEUR	57 % à 5 ans Contrôle local de la tumeur : Absence de preuves radiologiques de récidive ou d'augmentation visible du volume de la tumeur
TAUX DE SURVIE	Selon une méthode de calcul actuarielle, le taux de survie relative ou corrigée est de 77 %. Remarque : Cependant, l'évolution lente de ce type de tumeur nécessite un suivi à plus long terme permettant de déterminer s'il s'agit d'une guérison ou du simple allongement du temps de rémission. Les courbes actuarielles montrent une baisse de contrôle locorégional entre 5 et 10 ans (57 et 54 % respectivement). En l'absence d'atteinte de la base du crâne, d'envahissement ganglionnaire ou de récidive au moment du traitement, le taux de survie actuarielle corrigé à cinq ans atteint 100 %, alors que le taux de contrôle locorégional s'établit à 80 % à cinq ans pour les patients qui n'ont pas d'atteinte de la base du crâne et ont subi une chirurgie macroscopique (il est de 30 % seulement pour les patients présentant une atteinte de la base du crâne).

COMPLICATIONS	Taux de complications de 13,5 % 15 patients ont eu des complications de degre 3 ou 4. Pour cinq d'entre eux, ces complications étaient prévisibles, les tumeurs étant à proximité d'organes fragiles. Parmi ces complications, on retrouve : • atteintes de la vision (baisse ou perte totale de la vue) • ostéoradionécrose maxillaire • nécrose du lobe temporal • myélopathie cervicale entraînant une paralysie • ulcération de la muqueuse • fistule palatine • atteinte oculaire (rétinopathie, glaucome, neuropathie oculaire)
COMMENTAIRES	• La chirurgie reste la principale modalité de traitement des tumeurs à un stade précoce. • L'irradiation par neutrons rapides est un traitement efficace des CAK localement avancés de la région de la tête et du cou, avec un niveau acceptable de complications. Même si le taux de contrôle locorégional s'améliore, il en résultera peu d'effet sur la survie tant que des agents d'action générale destinés à prévenir et (ou) à traiter les métastases à distance ne seront pas mis au point.

RÉFÉRENCES

Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Usage thérapeutique des cyclotrons en cancérologie : évaluation clinique et économique. Paris : ANDEM; 1995.

Battermann JJ, Mijnheer BJ. The Amsterdam fast neutron therapy project: a final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986 Dec;12(12):2093-9.

Bensadoun RJ, Blanc-Vincent MP, Chauvel P, Dassonville O, Gory-Delaberre G, Demard F. Standards, options and recommendations: Malignant tumours of the salivary glands. Electronic J Oncol 2001; 154-63.

Bragg CM, Conway J, Robinson MH. The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(3):729-38.

Breteau N, Wachter T, Kerdraon R, Guzzo M, Armaroli L, Chevalier D, et al. Utilisation des neutrons rapides dans le traitement des tumeurs des glandes salivaires : rationnel, revue de la littérature et expérience d'Orléans. Cancer 2000 mai-juin;4(3):181-90.

Catterall M, Errington RD. The implications of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987 Sep;13(9):1313-8.

Centre d'études et de recherches par irradiation. Rapport d'activité juin 1999-juin 2001 (Contribution des équipes externes au CERI – unité de neutronthérapie CHRO-CERI). [En ligne] URL : http://web.cnrs-orleans.fr/~ceri/rap2001.html (page consultée le 15 avril 2003).

Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT), Edlinger C, Fay AF, Baffert S, Charpentier E, Jakobi-Rodrigues N, Féry-Lemonnier E. Protonthérapie. Paris, France : CEDIT; 2002.

Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M, Koh W, Stelzer K, Griffin TW. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Feb 1;46(3):551-7.

Dubé D. Radiation information: radiation information treatment and resources (02-06-01). [En ligne] URL : http://www.orgsites.com/ca/acco/_pgg7.php3 (page consultée le 15 avril 2003).

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous. Août 1998. [En ligne] URL : http://www.fnclcc.fr/-sci/sor/pdf/sarcome_integrale_0595.pdf (page consultée le 15 avril 2003).

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires (lymphomes exclus). Version abrégée, août 1999. [En ligne] URL: http://www.fnclcc.fr/-sci/sor/pdf/glandes_salivaires_abregee_0899.pdf (page consultée le 15 avril 2003).

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Standards, options et recommandations 2003 pour les patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus), mise à jour (rapport intégral), mai 2003. [En ligne] URL : http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport_integral/APC_VAD_glandes-salivaires_int.pdf (page consultée le 10 septembre 2003).

Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Jun 15;32(3):619-26.

Glaholm J, Harmer C. Soft-tissue sarcoma: neutrons versus photons for post-operative irradiation. Br J Radiol 1988 Sep;61(729):829-34.

Griffin TW, Pajak TF, Laramore GE, Duncan W, Richter MP, Hendrickson FR, Maor MH. Neutron vs photon irradiation of inoperable salivary gland tumors: results of an RTOG-MRC Cooperative Randomized Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988 Nov;15(5):1085-90.

Guillamondegui OM, Byers RM, Luna MA, Chiminazzo H Jr, Jesse RH, Fletcher GH. Aggressive surgery in treatment for parotid cancer: the role of adjunctive postoperative radiotherapy. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1975 Jan;123(1):49-54.

Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannenmacher M, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? Radiother 2001 May; 59(2):161-7.

Jones DTL. Fast neutron therapy—Cures for the incurable. IRPS Bulletin 2001;15(2). [En ligne] URL: http://www.ise.canberra.edu.au/IRPS/Archives/vol15no2/mempap.html.

Krüll A, Schwarz R, Engenhart R, Huber P, Lessel A, Koppe H, et al. European results in neutron therapy of malignant salivary gland tumors. Bull Cancer Radiother 1996;83 Suppl:125-9s.

Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993a Sep 30;27(2):235-40.

Laramore GE, Krall JM, Thomas FJ, Russell KJ, Maor MH, Hendrickson FR, et al. Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Final report of Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial. Am J Clin Oncol 1993b Apr;16(2):164-7.

McNaney D, McNeese MD, Guillamondegui OM, Fletcher GH, Oswald MJ. Postoperative irradiation in malignant epithelial tumors of the parotid. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983 Sep;9(9):1289-95.

National Cancer Institute (États-Unis). Salivary gland cancer (PDQ®): treatment. [En ligne] URL: http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/salivarygland/healthprofessional/ (page consultée le 25 avril 2003).

Prott FJ, Micke O, Haverkamp U, Potter R, Willich N. Treatment results of fast neutron irradiation in soft tissue sarcomas. Strahlenther Onkol 1999; 175;Suppl 2:76-8.

Raymond JF, Vuong M, Russell KJ. Neutron beam radiotherapy for recurrent prostate cancer following radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Apr 1;41(1):93-9.

Russell KJ, Caplan RJ, Laramore GE, Burnison CM, Maor MH, Taylor ME, et al. Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Jan 1;28(1):47-54.

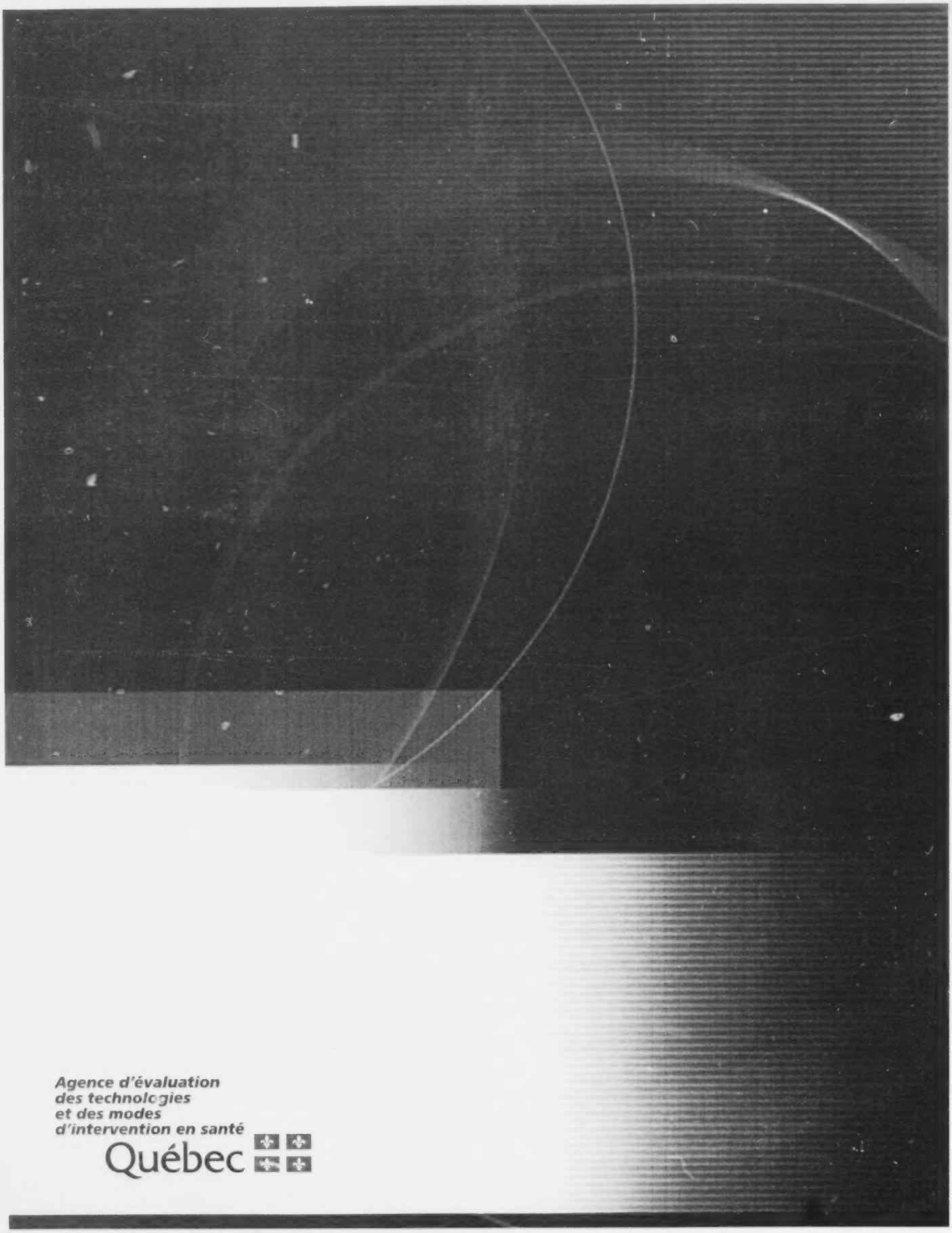
Sabattier R, Breteau N, Wachter T. Orleans Neutrontherapy facility technical data and environment in 2000. EUNAG—European neutron users advisory group, Nice, 10 avril 2000.

Schwarz R, Krüll A, Lessel A, Engelhart-Cabillic R, Favre A, Prott FJ, et al. European results of neutron therapy in soft tissue sarcomas. Recent Results Cancer Res 1998;150:100-12.

Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery. Radiology 1984 May;151(2):509-12.

Wambersie A, Richard F, Breteau N. Development of fast neutron therapy worldwide. Radiobiological, clinical and technical aspects. Acta Oncol 1994;33(3):261-74.

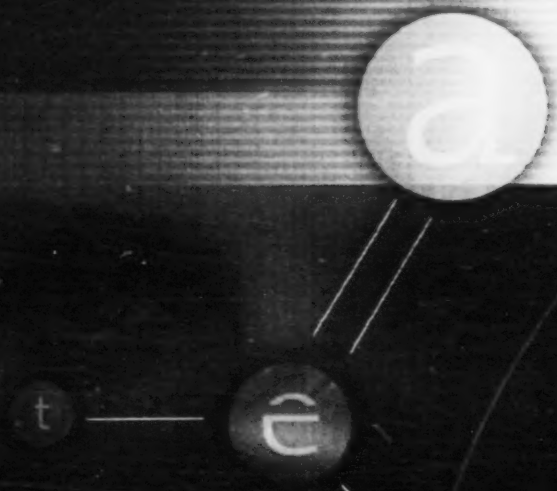
Wang CC, Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 Aug;21(3):569-76.



Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé
Québec

The Efficacy of Neutron Therapy in the Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors

SUMMARY



AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

Québec

The Efficacy of Neutron Therapy in the Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors

SUMMARY

Technology brief prepared for AETMIS
by Raouf Hassen-Khodja and Jean-Marie R. Lance

November 2003

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Québec

This document was translated from an official French publication of the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AETMIS). Both the original document, titled Efficacité de la neutronthérapie pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires and its English version are available in PDF format on the AETMIS Web site.

Scientific editor
Véronique Déry, M.D., M.Sc. (human nutrition), Scientific Director

Translation
Mark Wickens, trad.a.

Copy editor
Suzie Toutant

Communication and diffusion
Richard Lavoie, M.A. (communication)

Coordination and layout
Jocelyne Guillot

Collaboration
Lise-Ann Davignon

For further information about this publication or any other AETMIS activity, please contact:

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Telephone: (514) 873-2563
Fax: (514) 873-1369
E-mail: aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
Web site: http://www.aetmis.gouv.qc.ca

How to cite this publication:

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). The Efficacy of Neutron Therapy in the Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors. Technical note prepared by Raouf Hassen-Khodja and Jean-Marie R. Lance. (AETMIS 03-04). Montréal: AETMIS, 2003, 8 p.

Legal deposit
Bibliothèque nationale du Québec, 2003
Bibliothèque nationale du Canada, 2003
ISBN 2-550-41656-2 (original edition ISBN 2-550-41593-0)

© Gouvernement du Québec, 2003

This report may be reproduced, in whole or in part, provided that the source is cited.

MISSION

The mission of the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AETMIS) is to contribute to improving the Québec health-care system and to participate in the implementation of the Québec government's scientific policy. To accomplish this, the Agency advises and supports the Minister of Health and Social Services as well as the decision-makers in the health-care system, in matters concerning the assessment of health services and technologies. The Agency makes recommendations based on scientific reports assessing the introduction, diffusion and use of health technologies, including technical aids for disabled persons, as well as the modes of providing and organizing services. The assessments take into account many factors, such as efficacy, safety and efficiency, as well as ethical, social, organizational and economic implications.

EXECUTIVE

Dr. Renaldo N. Battista
President and chief executive officer, epidemiologist, McGill University, Montréal

Dr. Véronique Déry
Public-health physician, scientific director

Jean-Marie R. Lance
Economist, senior scientific advisor

BOARD OF DIRECTORS

Dr. Jeffrey Barkun
Associate professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, McGill University, and surgeon, Royal Victoria Hospital (MUHC), Montréal

Dr. Marie-Dominique Beaulieu
Family physician, holder of the Dr. Sadok Besrour Chair in Family Medicine, CHUM, and researcher, Unité de recherche évaluative, Hôpital Notre-Dame (CHUM), Montréal

Dr. Suzanne Claveau
Specialist in microbiology and infectious diseases, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ), Québec

Roger Jacob
Biomedical engineer, head, Construction Services, Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, Montréal

Denise Leclerc
Pharmacist, board member of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal

Louise Montreuil
Assistant executive director, Direction générale de la coordination ministérielle des relations avec le réseau, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Dr. Jean-Marie Moutquin
Obstetrician/gynecologist, executive director, Centre de recherche, CHUS, Sherbrooke

Dr. Réginald Nadeau
Cardiologist, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal

Guy Rocher
Sociologist, full professor, département de sociologie, and researcher, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

Lee Soderstrom
Economist, professor, Department of Economics, McGill University, Montréal

FOREWORD

THE EFFICACY OF NEUTRON THERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT SALIVARY GLAND TUMORS

In Québec, cancer patients can, in the vast majority of cases, count on optimal treatment. However, in some cases of advanced-stage tumors, surgery or conventional radiation therapy is unsuccessful in eliminating the neoplasms or in controlling their progression. In such instances, use must be made of high-tech treatments with the potential for cure but which are not available in Québec.

It is in this context that the *Régie de l'assurance maladie du Québec* asked the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AETMIS) to examine the usefulness and efficacy of neutron irradiation, or neutron therapy, in the treatment of salivary gland cancer. The Régie also asked it to examine the survival rates and the curative or palliative aim of this therapy.

Since it requires a very elaborate infrastructure, neutron therapy is available at only 10 facilities worldwide, three of which are in the United States. The use of neutron beams is recommended for the treatment of certain advanced-stage tumors that are surgically difficult or resistant to conventional radiation therapy. In addition, neutron irradiation, like any other radiation-based treatment, causes a high number of more or less serious complications.

According to AETMIS' assessment, the efficacy of neutron therapy is well established in the treatment of inoperable or unresectable salivary gland tumors, regardless of their degree of malignancy or stage of progression, and in cases of large-volume residual diseases after surgical resection. Neutron therapy can, among other things, be used alone to treat unresectable cystic adenoid carcinoma of the salivary glands. Although the results of its use for other types of tumors are promising, further research is necessary.

Even if some Québec patients had access to this treatment outside the province, one should continue to monitor the evolution of radiation therapy technologies and strategies, which is toward both greater precision and the minimization of adverse effects.

In publishing this report, AETMIS seeks to provide policymakers in Québec's health-care system the necessary information for offering appropriate services to cancer patients.

Renaldo N. Battista
President and Chief Executive Officer

ACKNOWLEDGMENTS

This technology brief was prepared at the request of the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AETMIS) by **Dr. Raouf Hassen-Khodja**, consulting researcher. For this, we wish to express to him our full gratitude. The Agency also thanks **Mr. Jean-Marie R. Lance**, senior scientific adviser, for his contribution to the final draft of this report.

The Agency also expresses its gratitude to the external reviewers for their numerous comments, which helped improve the quality and contents of this report:

Dr. René-Jean Bensadoun
Head of the Radiation Therapy Unit, Department of Radiation Oncology, Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France

Dr. Phuc Félix Nguyen-Tân
Radiation Oncologist, Department of Radiation Oncology, Hôpital Notre-Dame (CHUM), Montréal, Québec

It will be noted that Dr. Nguyen-Tân was the external reviewer designated by the *Conseil québécois de lutte contre le cancer* (CQLC), a special Agency partner in the oncology issues. The Agency wishes to thank the CQLC and its president, Dr. Jean Latreille, for their collaboration.

SUMMARY

NEUTRON THERAPY

Neutron therapy has been used in medicine for four decades. It is defined as any radiotherapy treatment that uses neutrons, regardless of their kinetic characteristics (slow or fast neutrons, the latter being the ones more commonly used). Fast-neutron beams are produced by cyclotrons (in most cases), linear accelerators and nuclear reactors. It is very expensive to build and operate a neutron therapy facility. Presently, only 10 such facilities are still operational, three of which are in the United States[1].

The advantage of this technology stems from the properties of the emitted rays, specifically, their ability to transfer a large quantity of energy to the biological structures that they travel through (linear energy transfer, or LET). In so doing, they destroy tumor cells or cause difficult-to-repair damage to them.

Like the other types of high-LET radiation, neutron therapy has been used to treat tumors of the salivary glands, facial sinuses (paranasal sinuses), head and neck, prostate, bones and breast, and soft-tissue sarcomas, uterine sarcomas and melanomas. However, the therapeutic effect of neutron therapy has been clearly demonstrated only for certain malignant tumors. This effect depends on the location of the tumor, its histological type, whether or not it recurs after surgery or radiation therapy, and on more specific characteristics, such as the degree of malignancy and the probability of recurrence.

1 They are the Fermi National Laboratory in Batavia, Illinois, the Harper Hospital in Detroit, Michigan, and the University of Washington Medical Center in Seattle, Washington.

ORIGIN OF THE ASSESSMENT REQUEST

In late 2002, the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) asked AETMIS to examine the usefulness and efficacy of neutron therapy in the treatment of salivary gland cancer (usually cystic adenoid carcinoma of the parotids). It was also requested that the survival rates and the curative or palliative aim of neutron therapy be examined as well.

METHOD

This assessment is based mainly on an examination of a report published in 1995 by an assessment agency, scientific data that accumulated since then (up until March 2003) and evidence-based guidelines for the management of patients with malignant tumors.

SALIVARY GLAND TUMORS

Salivary gland cancer is a heterogeneous group of tumors responsible for distinct clinical presentations. For every 1,000 new cases of cancer diagnosed in Canada each year, about 2.5 are of the salivary glands, the incidence being about 1.5 times higher in men than in women. In Québec, in 1999, the age-standardized incidence rate was 0.94 per 100,000 population.

Cystic adenoid carcinoma accounts for 5 to 10% of salivary gland tumors. These infiltrating (high grade) tumors progress slowly but have a strong recurrence potential. After surgical resection, the standard treatment, the recurrence rate is 50% for the parotid glands. In operable cases subjected to adjuvant radiation therapy, the 5-year survival rate can be 60 to 75%. Neutron therapy is more specifically intended for inoperable and unresectable tumors.

There is a paucity of efficacy data on neutron therapy, since few facilities offer this treatment. The efficacy data are based on a single randomized study conducted in 1988 in which, because of the very clear superiority of neutron therapy to photon therapy, the recruitment of new subjects was halted. Other, nonrandomized studies followed. Depending on the tumor's characteristics (inoperable, recurrent or residual), these studies obtained control rates of 51 to 77%, with a 5-year survival rate of 33 to 66%. Like any other radiation-based treatment, neutron therapy causes a high number of more or less serious complications due, in part, to the proximity of the tumor to sensitive organs. Based on the scarce controlled studies on this matter, although this problem is more pronounced with neutrons than with electrons or photons, the difference is not significant.

OTHER MALIGNANT TUMORS

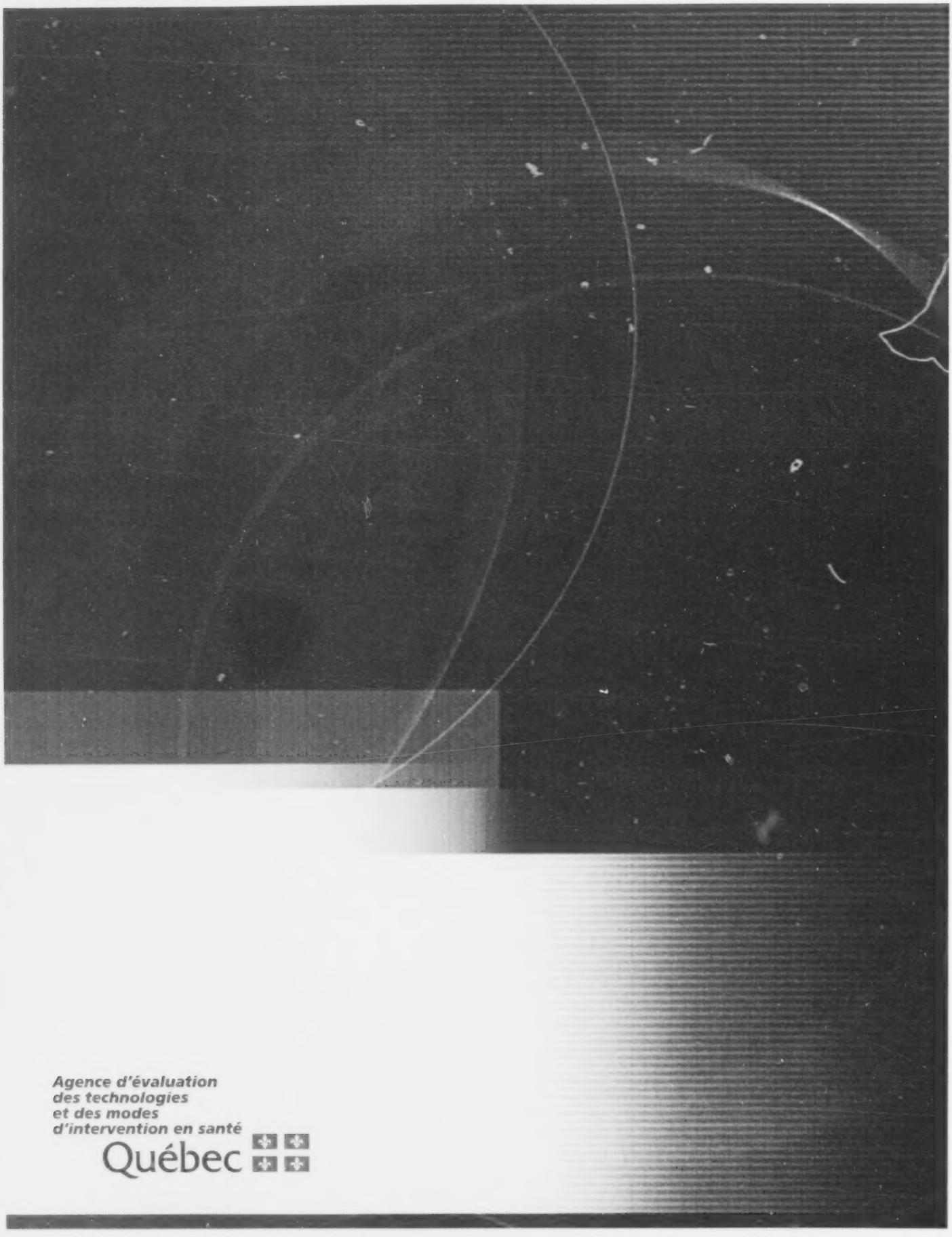
We also examined the efficacy data for neutron therapy in the treatment of malignant prostate tumors, soft-tissue sarcomas and central nervous system tumors. However, these data are insufficient to rule on its therapeutic efficacy.

CONCLUSION

The efficacy of neutron therapy is well established only for the treatment of inoperable or unresectable salivary gland tumors, regardless of their degree of malignancy or stage of progression, and for the treatment of large residual tumors after surgical resection. In the former case, neutron therapy alone is the treatment of choice, mainly for unresectable cystic adenoid carcinoma of the main or accessory salivary glands. Naturally, in the case of advanced-stage tumors, the therapeutic aim is palliative. As for large-volume residual diseases, neutron therapy is one of the available postoperative radiotherapy options for improving the chances of tumor control. It may be preferred in a context where little or no use is made of conformal radiation therapy.

With the ongoing evolution of radiotherapy technologies, the use of new and promising treatment strategies, such as conformal radiation therapy and intensity-modulation radiotherapy (including in neutron therapy), and the use of carbon ions to produce neutrons, the technological developments in this area should be monitored on an ongoing and continual basis. For example, the latest neutron therapy equipment contains multileaf collimators, which could considerably reduce the late complications associated with neutron irradiation.

Since neutron therapy is an elaborate and not very widespread treatment for which the number of indications is still very limited, only a few patients in Québec would avail themselves of this treatment, and they would have to do so outside the province.



Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Québec